



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11189596 A**(43) Date of publication of application: **13 . 07 . 99**

(51) Int. Cl.

C07D513/04
A61K 31/425
A61K 31/425
A61K 31/425
A61K 31/425
A61K 31/425
A61K 31/425

(21) Application number: **09357552**(22) Date of filing: **25 . 12 . 97**

(71) Applicant:

YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(72) Inventor:

HAYASHIBE SATOSHI
ITAHANA HIROTSUNE
KIMIZUKA TETSUYA
TANABE KAZUHIITO
OKADA MASAJI
AMADA YOKO
SAKAMOTO SHUICHI

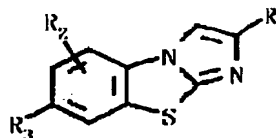
(54) METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR
AGONIST AND NEW IMIDAZOBENZOTHIAZOLE
DERIVATIVE

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

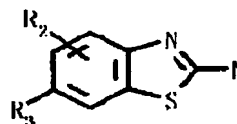
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine useful for preventing and treating epilepsy, ache, neurodegenerative diseases, etc., by including a specific imidazobenzothiazole derivative.

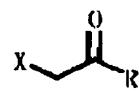
SOLUTION: This metabotropic glutamate agonist contains an imidazobenzothiazole derivative of formula I (R_1 is a lower alkyl or the like; R_2 and R_3 are each H or the like; A_1 and A_3 are each a bond or the like; A_2 is a lower alkyl; R_4 and R_5 are each H or the like) or its pharmaceutically acceptable salt (for example, 6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-tert-butyl-7-hydroxymethylimidazo [2,1-b]benzothiazole). The compound of formula I is obtained, for example, by reacting a compound of formula II with a compound of formula III (X is a halogen or the like) (for example, 1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-one) in a solvent such as ethanol. The compound of formula I is, for example, orally administered preferably at a daily dose of 50-200 mg for an adult with one to several portions.



I



II



III

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-189596

(43)公開日 平成11年(1999)7月13日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 D 513/04	3 3 8	C 0 7 D 513/04	3 3 8
A 6 1 K 31/425	AAA	A 6 1 K 31/425	AAA
	AAE		AAE
	AAF		AAF
	AAH		AAH

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-357552

(22)出願日 平成9年(1997)12月25日

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 林 辺 敏

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 板鼻 弘恒

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72)発明者 君塚 哲也

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外2名)

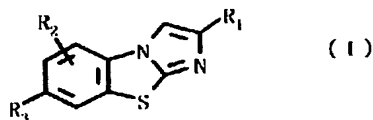
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 メタボトロピックグルタメート受容体作用薬及び新規イミダゾベンゾチアゾール誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 メタボトロピックグルタメート受容体作用を有し、てんかん、痛み、神経変性性疾患、不安、ストレス性疾患等に有用なイミダゾベンゾチアゾール誘導体を有効成分とする医薬及び新規化合物の提供。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示されるイミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするメタボトロピックグルタメート受容体作用薬、および新規イミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその塩。



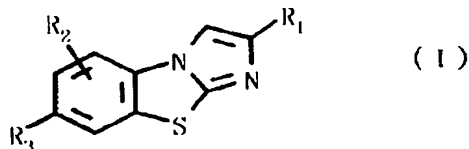
(式中、R₁: 低級アルキル、シクロアルキル、ビシクロアルキルなどR₂及びR₃: H、低級アルキル、又は下式で示される基など-A₁-O-R₄、-A₁-CO-R₄、-A₁-CO-O-R₄、A₁: 結合又は低級アルキレン基

R₄: H又は低級アルキル基を示す。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I) で示されるイミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有するメタボトロピックグルタメート受容体作用薬。

【化1】



(式中の記号は以下の意味を表す。)

R_1 : 低級アルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキル-低級アルキル、又はビスシクロアルキル-低級アルキル基

R_2 及び R_3 : 同一又は異なって、H、低級アルキル、又は下式で示される基

- (1) $-A_1-O-R_4$ 、
- (2) $-A_1-CO-R_4$ 、
- (3) $-A_1-CO-O-R_4$ 、
- (4) $-A_1-O-A_2-O-R_4$ 、
- (5) $-A_1-O-A_2-CO-R_4$ 、
- (6) $-A_1-O-A_2-CO-O-R_4$ 、
- (7) $-A_1-N(R_5)-R_4$ 、
- (8) $-A_1-N(R_5)-A_3-O-R_4$ 、
- (9) $-A_1-N(R_5)-A_3-CO-R_4$ 、
- (10) $-A_1-N(R_5)-A_3-CO-O-R_4$ 、

A_1 及び A_3 : 同一又は異なって結合又は低級アルキレン基

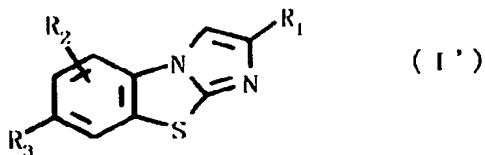
A_2 : 低級アルキレン基

R_4 及び R_5 : 同一又は異なって、H又は低級アルキル基)

【請求項2】 てんかん、記憶障害、疼痛、神経変性疾患、又は不安およびストレス性疾患の予防又は治療剤である請求項2記載のメタボトロピックグルタメート受容体作用薬。

【請求項3】 下記一般式 (I') で示されるイミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化2】



(式中の記号は以下の意味を表す。)

R_1 : 低級アルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキル-低級アルキル、又はビスシクロアルキル-低級アルキル基

R_2 及び R_3 : 同一又は異なって、H、低級アルキル、又は下式で示される基

- (1) $-A_1-O-R_4$ 、
- (2) $-A_1-CO-R_4$ 、
- (3) $-A_1-CO-O-R_4$ 、
- (4) $-A_1-O-A_2-O-R_4$ 、
- (5) $-A_1-O-A_2-CO-R_4$ 、
- (6) $-A_1-O-A_2-CO-O-R_4$ 、
- (7) $-A_1-N(R_5)-R_4$ 、
- (8) $-A_1-N(R_5)-A_3-O-R_4$ 、
- (9) $-A_1-N(R_5)-A_3-CO-R_4$ 、
- (10) $-A_1-N(R_5)-A_3-CO-O-R_4$ 、

A_1 及び A_3 : 同一又は異なって結合又は低級アルキレン基

A_2 : 低級アルキレン基

R_4 及び R_5 : 同一又は異なって、H又は低級アルキル基、

但し、2-メチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-5-メチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-5-ヒドロキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-5-メトキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-7-メチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-7-メトキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-7-エトキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-エチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-tブチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾールを除く)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、イミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその塩を有効成分とするメタボトロピックグルタメート受容体作用薬に関する。更に、新規なイミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 グルタミン酸は、ほ乳類の中枢神経系において神経伝達物質として働いている (Mayer M. L. and Westbrook G. L., Prog. Neurobiol., 28(1987)197-276)。最近の研究により、グルタミン酸の高次脳神経機能における重要性が明らかにされてきている。グルタミン酸は神経終末より放出され、シナプス後膜あるいは神経終末に存在するグルタミン酸受容体を介して神経細胞活性あるいは神経伝達物質の放出を調節している。グルタミン酸受容体は、種々の薬理的、生理学的研究から、現在大きく二つのカテゴリーに分類されている。その一つはイオンチャネル内蔵型であり、もう一つは代謝調節型の受容体である (Hollmann M. and Heinemann S., Annu. Rev. Neurosci., 17(1994)31-108)。分子生物学的研究により、メタボトロピックグルタメート受容体 (以下 mGluR という) には、mGluR1 乃至 mGluR8 の異なる8種類のサブタイプが存在すること

が報告されている。mGluRは、Gタンパク質を介してホスホリパーゼ、イノシトール3リン酸(IP3)、カルシウムと情報を伝える受容体(mGluR1及びmGluR5)と、Giタンパク質と共役しcAMP産生を抑制する受容体(mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR6, mGluR7及びmGluR8)とに分類される。これら受容体は、それぞれ異なる脳内分布を示し、例えばmGluR6は脳内には存在せず網膜上のみ存在し、それぞれの受容体が異なる生理的役割を担っているものと推察されている(Nakanishi S., Neuron 13(1995)1031-1037)。

【0003】現在個々のmGluRに選択的かつ強力な作動薬あるいは拮抗薬は存在しないが、イオンチャネル内蔵型グルタミン酸受容体と比較してmGluRに選択的な化合物が報告されている(Hayashi Y. et al., Br. J. Pharmacol. 107(1992)539-543; Hayashi Y. et al., J. Neurosci. 14(1995)3370-3377)。これらの化合物を用いた研究により、mGluRと種々の病態との関連が以下①乃至④に報告されている。

①mGluR作動薬である(1S, 3R)-1-アミノシクロペンタン-1, 3-ジカルボン酸(以下(1S, 3R)-ACPDという)の投与により、てんかんが誘発される(Tizzano J. P. et al., Neurosci. Lett., 162(1993)12-16; McDonald J. W. et al., J. Neurosci., 13(1993)4445-4455)。さらに、mGluR1の拮抗薬で、かつmGluR2の作動薬である(S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン(以下(S)-CHPGという)の種々のてんかんモデルでの有効性が報告されている(Dalby, N. O. & Thomsen, C. J. Pharmacol. Exp. Ther., 276(1996)516-522)。

②脊髄後角神経細胞への痛覚刺激の伝達にmGluRの関与することが電気生理学的実験により証明されている(Young, M. R. et al., Neuropharmacology, 33(1994)141-144; ibid, 34(1995)1033-1041)。さらに、ラットにおいて、(S)-CHPGに熱及び機械的痛覚刺激の回避反応を遅くさせる作用があることが報告されている(Young, M. R. et al., Br. J. Pharmacol., 114(1995)316P)。

③(1S, 3R)-ACPDや(RS)3, 5-ジヒドロキシフェニルグリシン(以下3, 5-DHPGという)はマウスやラット脳実質に微量投与、又は全身投与するとけいれんを伴って、神経細胞死を引き起こす(Lipartit, M. et al., Life Sci., 52(1993)PL85-90; McDonald, J. W. et al., J. Neurosci., 13(1993)4445-4455; Tizzano, J. P., et al., Neuropharmacology, 34(1995)1063-1067)。これは、mGluR1及びmGluR5が活性化された結果によると考えられている。

④ベンゾジアゼピンの慢性投与により、依存性が形成されることがよく知られている。ベンゾジアゼピンの7日間持続投与後の2日目と3日目に、(1S, 3R)-A

CPDのmGluRを介したイノシトール・リン脂質の代謝回転が上昇することが報告され、ベンゾジアゼピンの退薬症候群の発現にmGluRが関与していることが示唆されている(Mortensen, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 274(1995)155-163)。

【0004】すなわち以上の報告は、mGluR1に作用する化合物が、てんかん、痛み、神経変性性疾患(心臓バイパス手術及び移植術後の脳不全、発作、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、アルツハイマー病、ハンチングトン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、エイズに起因する痴呆、周産期の低酸素症、心拍停止、低血糖性ニューロン損傷、視力障害と網膜症、特発性及び薬品誘発性パーキンソン病)、不安、ストレス性疾患(ベンゾジアゼピン退薬症候群、過敏性腸症候群)に有用であることを示す。さらに、mGluR1に作用する化合物はグルタミン酸による神経伝達の機能障害によって起こるけいれん、偏頭痛、尿失禁、精神病、阿片耐性と禁断症状、コカイン禁断症状、不安、嘔吐、脳水腫、慢性疼痛、及び晩発性ジスキニーにも有用であると考えられる。

【0005】従来、メタボトロピックグルタメート受容体作用を有する化合物としては、アミノ酸又はペプチド構造の化合物(特開平7-267908号参照)及びチエノ[2, 3-b]インドール構造の化合物(WO95/25110号参照)、シクロプロパクロメンカルボン酸誘導体(特開平8-169884号参照)、3-ビニルインドール誘導体(WO97/05109号参照)、ピリジノ[2, 3-b]インドール誘導体(WO97/05137号参照)が報告されている。一方、イミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール誘導体としては、これまで種々の化合物が知られている。即ち、2-メチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール誘導体としては、他に置換基のない化合物(Bull. Chem. Soc. Jpn., 53(11), 3308-12, 1980)、製造中間体として5位にヒドロキシ或いはメトキシ基置換の化合物(特開昭60-258184)、殺菌活性を有するとして5位にクロロ或いはメチル基置換の化合物(Heterocycles, 45(8), 1579-88, 1997)及び7位にプロモ、メチル、メトキシ或いはエトキシ基置換の化合物(Khim. Farm. Zh., 11(7), 25-7, 1977)が報告されている。また、2-tブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール(Khim. Geterotsikl. S. oedin., 9, 1149-52, 1972)が公知である。更には、抗潰瘍剤として7位にフルオロ又はメトキシ基置換の2-メチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾールと2-エチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール(EP347880号)が知られているがこれらのmGluRに対する作用は知られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は強力なメタボトロピックグルタメート受容体作用薬の創製、及び強いメタボトロピックグルタメート受容体作用を有す

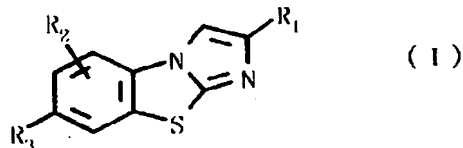
る新規化合物を提供すること、更にはこれらを含む医薬を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、イミダゾベンゾチアゾール誘導体がメタボトロピックグルタメート受容体に強い活性を有することを見出し本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は下記一般式 (I) で示されるイミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその塩を有効成分とするメタボトロピックグルタメート受容体作用薬に関する。ここで作用薬とはアンタゴニスト (antagonist) 及び/又はアゴニスト (agonist) を意味するものとする。

【0008】

【化3】



(式中の記号は以下の意味を表す。)

R₁: 低級アルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルキル-低級アルキル、又はビスシクロアルキル-低級アルキル基

R₂及びR₃: 同一又は異なって、H、低級アルキル、又は下式で示される基

(1) -A₁-O-R₄、(2) -A₁-CO-R₄、(3) -A₁-CO-O-R₄、(4) -A₁-O-A₂-O-R₄、(5) -A₁-O-A₂-CO-R₄、(6) -A₁-O-A₂-CO-O-R₄、(7) -A₁-N(R₅)-R₄、(8) -A₁-N(R₅)-A₃-O-R₄、(9) -A₁-N(R₅)-A₃-CO-R₄、(10) -A₁-N(R₅)-A₃-CO-O-R₄ A₁及びA₃: 同一又は異なって結合又は低級アルキレン基

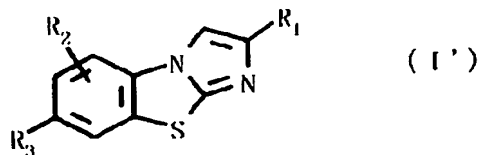
A₂: 低級アルキレン基

R₄及びR₅: 同一又は異なって、H又は低級アルキル基。

また、本発明は下記一般式 (I') で示される新規イミダゾベンゾチアゾール誘導体又はその塩に関する。

【0009】

【化4】



(式中の記号は以下の意味を表す。)

R₁: 低級アルキル、シクロアルキル、ビスシクロアル

キル、シクロアルキル-低級アルキル、又はビスシクロアルキル-低級アルキル基

R₂及びR₃: 同一又は異なって、H、低級アルキル、又は下式で示される基

(1) -A₁-O-R₄、(2) -A₁-CO-R₄、(3) -A₁-CO-O-R₄、(4) -A₁-O-A₂-O-R₄、(5) -A₁-O-A₂-CO-R₄、(6) -A₁-O-A₂-CO-O-R₄、(7) -A₁-N(R₅)-R₄、(8) -A₁-N(R₅)-A₃-O-R₄、(9) -A₁-N(R₅)-A₃-CO-R₄、(10) -A₁-N(R₅)-A₃-CO-O-R₄

A₁及びA₃: 同一又は異なって結合又は低級アルキレン基

A₂: 低級アルキレン基

R₄及びR₅: 同一又は異なって、H又は低級アルキル基

但し、2-メチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-5-メチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-5-ヒドロキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-5-メトキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-7-メチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-7-メトキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-メチル-7-エトキシイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-エチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾール、2-tブチルイミダゾ [2, 1-b] ベンゾチアゾールを除く。

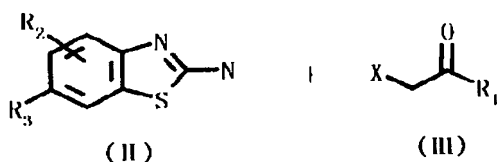
【0010】

【発明の実施の形態】一般式 (I) 及び (I') で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」とは、具体的に例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル (アミル)、ヘキシル基又はこれらの構造異性体であるイソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1~4個のアルキル基である。

【0011】「低級アルキレン基」とは、炭素数が1乃

至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基であり、具体的に例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基又はアリル基等のこれらの構造異性体が挙げられ、好ましくは炭素数1又は2個のアルキレン基である。「シクロアルキル基」とは炭素原子3乃至8個の単環式飽和炭化水素基であり、具体的に例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基が挙げられる。「ビスシクロアルキル基」とは炭素原子4乃至11個の2環式飽和炭化水素基であり、具体的に例えば、ビスシクロ[2, 2, 1]ヘプチル、ビスシクロ[2, 2, 2]オクチル(アダマンチル)、ビスシクロ[3, 3, 0]オクチル、ビスシクロ[4, 4, 0]デキル基等が挙げられる。

【0012】本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体(光学活性体、ジアステレオマー等)が存在する。また、本発明化合物はアミド結合を有する化合物もあり、アミド結合に基づく互変異性体も存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混*



(式中、 R_1 , R_2 , R_3 は前述の意味を示す。Xはハロゲン原子又はスルホニルオキシ基を示す。) 本発明化合物(I)又は(I')は、一般式(II)で表される2-アミノベンゾチアゾール誘導体と一般式(III)で表される α -ハロケトン誘導体を反応させることにより製造できる。反応は不活性溶媒中、好ましくはエタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒または2-ブタノン、アセトン、クロロホルム等の溶媒中で、無添加若しくは酸捕捉剤として適当な無機塩基又は有機塩基、例※

* 化合物を包含する。本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

【0013】製造法

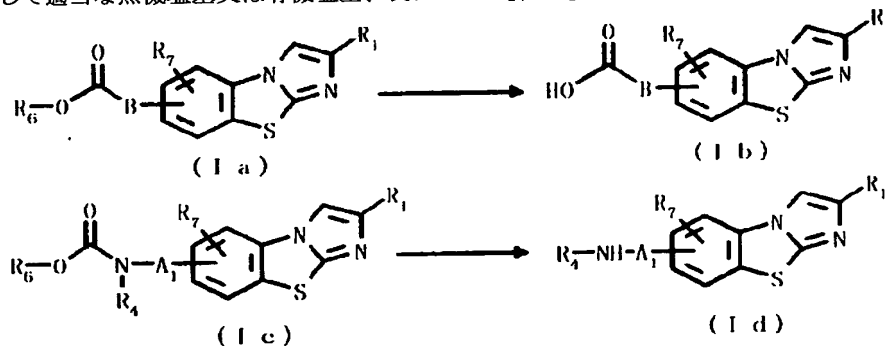
(第一製法)

【化5】

※例えば炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等を使用して、加熱反応させることにより製造できる。また、上記溶媒中、上記塩基存在下若しくは非存在下で、室温から加熱条件にてN-アルキル化を行いこれを単離した後、中性又は酸性条件下にて不活性溶媒中加熱して閉環することにより段階的に環化させることもできる。

【0014】(第2製法)

【化6】



(式中、 R_1 , R_4 , A_1 は前述の意味を示す。 R_6 は低級アルキル基、Bは $-A_1-$ 、 $-A_1-O-A_2-$ 、 $-A_1-N(R_4)-A_3-$ を、 R_7 は R_2 又は R_3 を示す。)

本発明化合物の内、カルボキシル基を有する化合物(I

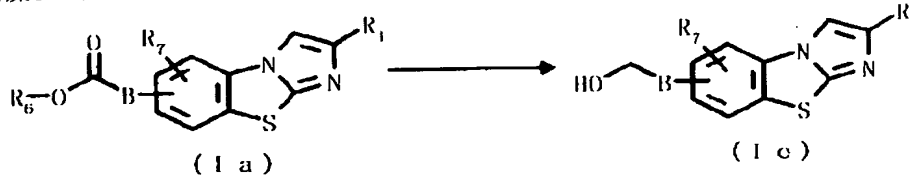
b)、アミノ基又はアルキルアミノ基を有する化合物(I d)は、各々対応するエステル体(I a)又はカルバミン酸エステル体(I c)を常法によりアルカリ又は酸加水分解することにより製造できる。即ち、アルカリ加水分解の場合は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭

酸カリウム等を、また酸加水分解の場合は硫酸、塩酸、硝酸、トリフルオロ酢酸等を用い、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、水等の溶媒またはそれらの混合液中、室温から*

*加温することにより製造できる。

【0015】 (第3製法)

【化7】



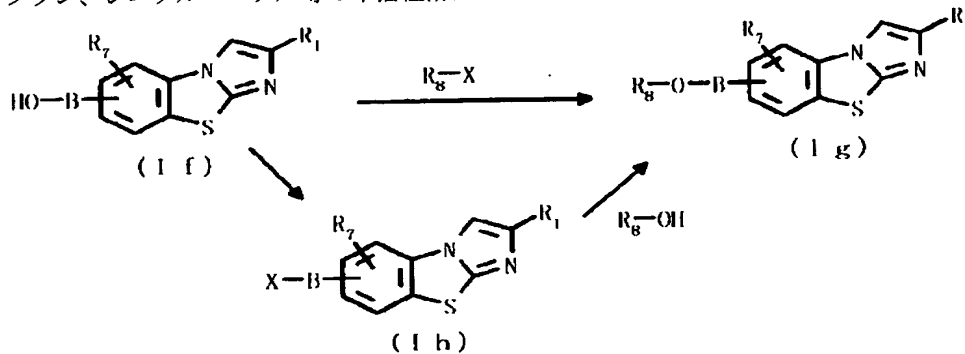
(式中、 R_1 、 R_6 、 R_7 、 B は前述の意味を示す。)

本発明化合物の内、分子内にヒドロキシ低級アルキル基を有する化合物 (1e) は対応するエステル体 (1a) をヒドリド還元することにより製造できる。すなわち、本発明化合物において分子内にエステル基を有する化合物をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の不活性溶※

※媒中、 -78°C から加温下、好ましくは氷冷下にて水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤にて還元することにより製造できる。

【0016】 (第4製法)

【化8】



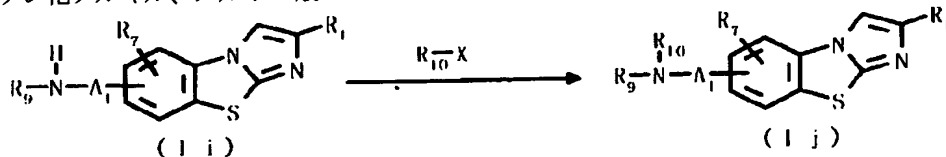
(式中、 R_1 、 R_6 、 R_6 、 R_7 、 B 、 X は前述の意味を示す。 R_8 は低級アルキル基 (B が $-A_1-$ である時は更に $-A_2-O-R_8$ 又は $-A_2-CO-O-R_8$) を示す。)

本発明化合物の内、分子内に低級アルキルエーテル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキルエーテル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有する化合物 (1g) は対応するアルコール体 (1f) を常法に従いアルキル化することにより製造できる。すなわち、本発明化合物中、その分子内にアルコール、またはフェノール性水酸基を有する化合物 (1f) をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、塩基として水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等を用い氷冷下から加温条件下にてハロゲン化アルキル、スルホン酸アルキルエ★

★ステル等のアルキル化剤を反応させることにより製造できる。また、本発明化合物において分子内にアルコール性水酸基を有する化合物 (1f) を塩酸、臭化水素酸、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化剤を用いてハロゲン化物 (1h) とした後、あるいは塩化メタンスルホニル等のスルホン化剤を用いてスルホン酸エステルとした後、これを低級アルコールと塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中または反応させるアルコールを溶媒として用いて、上記塩基またはトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下または無添加にて、氷冷下から加熱条件下に反応させることによっても製造できる。

【0017】 (第5製法)

【化9】

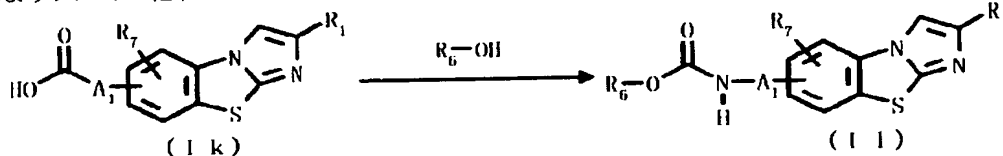


(式中、 R_1 、 A_1 、 R_6 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 X は前述の意味を示す。 R_9 は R_6 、 $-A_3-O-R_6$ 、-

A_3-CO-R_6 又は $-A_3-CO-O-R_6$ を、 R_{10} は低級低級アルキル基 (R_9 が R_6 である時は更

に $-A_2-O-R_5$ 又は $-A_2-CO-O-R_5$ を示す。)

本発明化合物の内、分子内にN-低級アルキルアミノ基、N-低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基、あるいはN-低級アルコキシカルボニル-N-低級アルキルアミノ基を有する化合物(Ij)はアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基を有する化合物(Ii)を常法によりアルキル化することにより製造でき *



(式中、 R_1 、 A_1 、 R_6 、 R_7 は前述の意味を示す。)

本発明化合物の内、カルバメート化合物(I1)は対応するカルボキシル基である化合物(Ik)をCrutius転移することにより製造できる。反応は適当な不活性溶媒中(特にジメチルホルムアミド、テトラヒドロフ

ラン等)、アジ化ジフェニルホスホリル等のアジ化剤を用いて、または塩化チオニル等で常法により酸塩化物とした後アジ化ナトリウム等のアジ化剤を用いて酸アジドとし、これを低級アルコール中で加熱する常法を適用して実施できる。

【0019】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

【0020】

【発明の効果】本発明化合物は、メタボトロピックグルタメート受容体に強い作用を示す化合物である。従って、本発明化合物は、てんかん、痛み、神経変性性疾患(心臓バイパス手術及び移植術後の脳不全、発作、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、エイズに起因する痴呆、周産期の低酸素症、心拍停止、低血糖性ニューロン損傷、視力障害と網膜症、特発性及び薬品誘発性パーキンソン病)、不安、ストレス性疾患(ベンゾジアゼピン退薬症候群、過敏性腸症候群)に有用である。さらに、グルタミン酸による神経伝達の機能障害によって起こるけいれん、偏頭痛、尿失禁、精神病、阿片耐性と禁

する。すなわち、塩基として水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、n-ブチルリチウム等を用い、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等の不活性溶媒中、ハロゲン化アルキル、スルホン酸アルキルエステル等のアルキル化剤と氷冷から加温下にて反応させることにより製造できる。

【0018】(第6製法)

【化10】

断症状、コカイン禁断症状、不安、嘔吐、脳水腫、慢性疼痛、及び晩発性ジスキニーにも有用である。

【0021】本発明化合物のメタボトロピックグルタメート受容体に対する作用は、次の様にして評価され、確認されたものである。mGluR1 α は、Gタンパク質と共役シノシトール・リン脂質の代謝回転を促進するグルタミン酸受容体としてクローニングされた受容体である(Masu, M. et al., Nature, 349(1991)760-765)。mGluR1のサブタイプの一つであるmGluR1 α をNIH3T3細胞に発現させると、100 μ Mグルタミン酸の添加により、細胞内カルシウム濃度は、4乃至10倍上昇する(Kawabata, S. et al., Nature, submitted)。かかる性質を利用して本発明化合物を評価した。

1) 細胞培養

mGluR1 α を発現させたNIH3T3細胞は、10%透析胎児牛血清、100units/ml、0.1mg/ml streptomycin sulfateを含むDMEMで培養した。

2) 細胞内カルシウムの濃度測定

細胞は、直径13.5mmガラスカバースリップに1 \times 10⁶cellsで播種し、翌日実験に供した。Fura 2-AMは、Balance salt solution(以下BSSという)中最終濃度6 μ Mにて室温で1時間細胞に負荷した。BSSで細胞を2度洗った後、蛍光分光光度計を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。

3) 評価

化合物は10mMの濃度にジメチルスルホキシド(以下DMSOという)で溶解し、BSSにて1乃至は10 μ Mの濃度に希釈した。細胞に化合物を含むBSSを添加し、グルタミン酸刺激前の細胞内カルシウム濃度を測定した後、30 μ Mグルタミン酸を添加した。化合物を含まないBSS中で30 μ Mグルタミン酸により上昇した細胞内カルシウム濃度分を100%とし、化合物による阻害の程度を阻害率(%)で表記した。その結果本発明化合物は、メタボトロピックグルタメート受容体に強い作用を示した。

20

30

40

50

【0022】本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1~1,000mg、好ましくは50~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき1~500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0023】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安

定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0024】

【実施例】次に、参考例、実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。参考例及び実施例中、室温とは通常約10~30℃を示す。核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR）は内部標準としてテトラメチルシランを用いて行い、ppmにて表示した。質量分析（MS）は高速原子衝撃法（FAB）で行った。尚、略号は以下の意味を示す。

Sal：塩、cHex：シクロヘキシル、cPen：シクロペンチル、Et：エチル、iPro：イソプロピル、cPr：シクロプロピル、cBu：シクロブチル、cHep：シクロヘプチル、Me：メチル、nHex：ノルマルヘキシル、sBu：sec-ブチル、tBu：tert-ブチル、EX：実施例、REX：参考例；

【0025】参考例1

2-(N,N-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ニトロ安息香酸メチルエステル
2-アミノ-4-ニトロ安息香酸メチルエステル（21.1g）、ジ-tert-ブチルジカルボネート（58.9g）、4-ジメチルアミノピリジン（2.46g）のテトラヒドロフラン（300ml）溶液を4時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、0.5N塩酸、0.5N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより参考例1の化合物（51g）を油状物として得た。

【0026】参考例2

4-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸メチルエステル
参考例1の化合物（7.3g）のメタノール（150ml）溶液に10%パラジウム-炭素（700mg）を加えて水素（1atm）雰囲気下、室温で12時間攪拌した。不溶物を濾過して除き、溶媒を減圧留去した後、残留物をアセトニトリル（100ml）に溶解し、これに過塩素酸マグネシウム（744mg）を加えて50℃にて4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で精製することにより参考例2の化合物（2.9g）を得た。

【0027】参考例3

2-アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾチアゾール-6-カルボン酸 メチルエステル

参考例2の化合物(18g)、チオシアン酸カリウム(26.3g)の酢酸(250ml)溶液に室温下、臭素(10.8g)の酢酸(50ml)溶液をゆっくり滴下して加え、同温にて2時間攪拌、さらに80℃にて3時間加熱攪拌した。反応溶液を150mlまで減圧濃縮し、これに攪拌中300mlの水を加え、析出物を濾取、28%アンモニア水で洗浄することにより参考例3の化合物(9.20g)を黄色結晶として得た。

【0028】参考例4

2-アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール水素化リチウムアルミニウム(1.88g)をテトラヒドロフラン(300ml)に懸濁し、氷冷下、参考例3の化合物(8.0g)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液を30分かけて滴下した。さらに同温にて1時間攪拌後、硫酸ナトリウム10水和物を加えさらに1時間攪拌した。不溶物をセライト濾過して除去し、溶媒を減圧留去することにより参考例4の化合物(6.48g)を淡黄色アモルファスとして得た。

【0029】実施例1

2-アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール(1.0g)、1-ブromo-3,3-ジメチルブタン-2-オン(548ml)のエタノール(30ml)溶液を3時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物を酢酸エチルに溶解し1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)で精製することにより6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシメチルイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール(0.28g)を淡黄色結晶として得た。実施例1と同様にして、実施例2~8の化合物は2-アミノ-6-メトキシベンゾチアゾールから、実施例9、10の化合物は2-アミノベンゾチアゾール-6-イルカルボン酸 エチルエステルから、実施例11の化合物は2-アミノ-6-メトキシメチルベンゾチアゾールから、実施例32、35の化合物は2-アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチルベンゾチアゾールから各々製造した。

【0030】実施例12

2-tert-ブチル-7-メトキシイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール(2.70g)の酢酸(50ml)溶液に48%臭化水素酸(50ml)を加えて24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。不溶物を濾取してこれを

エタノールから再結晶することにより2-tert-ブチル-7-ヒドロキシイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール(912mg)を無色結晶として得た。

【0031】実施例13

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール(842mg)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液にアルゴン雰囲気下、室温にて60%油性水素化ナトリウム(205mg)を加え、同温にて30分間攪拌した。次いでこれにブromo酢酸エチルエステル(569mg)を加えてさらに30分間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をエタノール(2ml)、ジエチルエーテル(20ml)の混合溶媒に溶解し、これに攪拌中、4N塩酸の酢酸エチル溶液(1ml)を加え、析出物を濾取することにより[2-tert-ブチルイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール-7-イル]オキシ酢酸 エチルエステル塩酸塩(1.23g)を無色結晶として得た。

【0032】実施例14

2-tert-ブチルイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸エチルエステル(906mg)をメタノール(20ml)に懸濁し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加えて室温下1.5時間攪拌した。反応溶液を水で希釈した後、酢酸で中和、析出物を濾取することにより2-tert-ブチルイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸(820mg)を無色結晶として得た。

【0033】実施例15

2-tert-ブチルイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール-7-カルボン酸(758mg)のジメチルホルムアミド(15ml)溶液にトリエチルアミン(580ml)、ジフェニルホスホリルアジド(897ml)を加えて室温下1時間攪拌した。次いで反応溶液にtert-ブタノール(80ml)を加えて1時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム)で精製することにより7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-tert-ブチルイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール(594mg)を淡黄色結晶として得た。

【0034】実施例16

7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-tert-ブチルイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール(440mg)のメタノール(10ml)溶液に室温下、4N塩酸酢酸エチル溶液(20ml)を加えて同温にて1時間攪拌した。反応終了後、析出物を濾取することにより2-tert-ブチルイミダゾ[2,1-b]ベ

10

20

30

40

50

ンゾチアゾール-7-イルアミン2塩酸塩(298mg)を無色結晶として得た。

【0035】実施例17

2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-6-イルアミン、2塩酸塩(320mg)を常法により脱塩した後、これをジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、プロモ酢酸 エチルエステル(0.28ml)、炭酸カリウム(418mg)を加えて4時間加熱還流した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することによりN-(2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-7-イル)グリシン エチルエステル(314mg)を得た。さらにこれを塩酸塩とすることによりN-(2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-7-イル)グリシン エチルエステル塩酸塩を無色結晶として得た。

【0036】実施例18

N-(2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-7-イル)グリシン エチルエステル(150mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にアルゴン雰囲気中、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(34mg)を加えて同温にて1時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を加えてさらに1時間攪拌し、不溶物を濾過して除いた。濾液の溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製した後、これを塩酸塩とすることによりN-(2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-7-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン2塩酸塩(97mg)を淡黄色結晶として得た。

【0037】実施例19

7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール(140mg)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に室温下60%油性水素化ナトリウム(32mg)を加えて1時間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.063ml)を加えて同温にてさらに1時間攪拌した。反応終了後水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより7-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール(119mg)を黄色アモルファスとして得た。

【0038】実施例20

6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-ヒ

ドロキシメチル-2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール(0.25g)の1, 4-ジオキサン(5ml)溶液に1N塩酸(5ml)を加えて2時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより7-ヒドロキシメチル-2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-6-イルアミン(56mg)を無色結晶として得た。

【0039】実施例21

7-ヒドロキシメチル-2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-6-イルアミン(56mg)のメタノール(5ml)溶液に4N塩酸酢酸エチル溶液(5ml)を加えて5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製した後、これを塩酸塩とすることにより7-メトキシメチル-2-tert-ブチルイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール-6-イルアミン、2塩酸塩(42mg)を無色結晶として得た。実施例21と同様にして実施例32の化合物から実施例33の化合物を、またその副生成物として実施例34の化合物を得た。さらに実施例21の4N塩酸酢酸エチル溶液を4N塩酸1, 4-ジオキサン溶液に変更し、実施例35の化合物から同様に行うことにより実施例36の化合物を得た。

【0040】実施例28

2-tert-ブチル-7-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)イミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール(331mg)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に室温下、60%油性水素化ナトリウム(121mg)を加えて同温にて2時間攪拌した。ついでこれにヨウ化メチル(188ml)を加えてさらに2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノールに溶解し、4N塩酸酢酸エチル(1ml)を加えた後、溶媒を減圧留去し、残留物をアセトンから再結晶することにより2-tert-ブチル-7-((2-メトキシエトキシ)メチル)イミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール塩酸塩(187mg)を無色結晶として得た。

【0041】実施例14と同様にして、実施例22~24の化合物を製造した。実施例18と同様にして、実施例25~27の化合物を製造した。実施例28と同様にして、実施例29、30の化合物を製造した。実施例16と同様にして、実施例31の化合物を製造した。

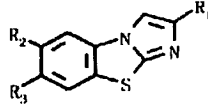
【0042】

【表1】

REX	DATA
1	NMR(CDCl ₃): 8.24(dd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.08(d, 1H), 3.93(s, 3H), 1.40(s, 18H).
2	NMR(CDCl ₃): 7.80(d, 1H), 7.75(d, 1H), 6.23(dd, 1H), 3.84(s, 3H), 1.52(s, 9H).
3	NMR(DMSO-d ₆): 10.35(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.05(br s, 2H), 3.84(s, 3H), 1.49(s, 9H).
4	NMR(DMSO-d ₆): 8.44(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43(s, 2H), 5.38(t, 1H), 4.50(d, 2H), 3.32(s, 3H), 1.47(s, 9H).

【0043】

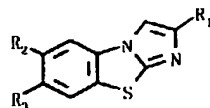
【表2】



EX	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	DATA
1	tBu	NHCO ₂ -tBu	CH ₂ OH	—	NMR(DMSO-d ₆): 8.74(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.84(s, 1H), 4.58(s, 2H), 1.50(s, 9H), 1.30(s, 9H). MS(FAB): 376(M+1).
2	Et	H	OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.40(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 3.86(s, 3H), 2.79(q, 2H), 1.30(t, 3H). MS(FAB): 233(M+1).
3	nHex	H	OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.37(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 3.86(s, 3H), 2.75(t, 2H), 1.69(quint, 2H), 1.24-1.42(m, 6H), 0.84-0.92(m, 3H). MS(FAB): 289(M+1).
4	iPro	H	OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.35(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 3.85(s, 3H), 3.09(sept, 1H), 1.32(d, 6H). MS(FAB): 247(M+1).
5	sBu	H	OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.35(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 3.86(s, 3H), 2.63(d, 2H), 1.92-2.09(m, 1H), 0.96(d, 6H). MS(FAB): 261(M+1).
6	tBu	H	OMe	—	NMR(DMSO-d ₆): 8.42(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 3.86(s, 1H), 1.38(s, 9H). MS(FAB): 261(M+1).
7	CH ₂ -cHex	H	OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.36(s, 1H), 8.13(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 3.86(s, 3H), 2.64(d, 2H), 1.56-1.75(m, 6H), 0.96-1.27(m, 5H). MS(FAB): 301(M+1).
8	cPen	H	OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.43(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 3.86(s, 3H), 3.23(quint, 1H), 2.03-2.16(m, 2H), 1.61-1.83(m, 6H). MS(FAB): 273(M+1).
9	tBu	H	CO ₂ Et	—	NMR(CDCl ₃): 8.39(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.44(s, 1H), 4.42(q, 2H), 1.43(t, 3H), 1.38(s, 9H). MS(FAB): 303(M+1).

【0044】

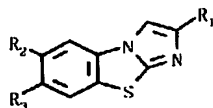
【表3】



EX	R ₁	R ₂	R ₃	salt	DATA
10	chex	H	CO ₂ Et	—	NMR(CDCl ₃): 8.39(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.48(d, 1H), 4.42(q, 2H), 2.71(m, 1H), 1.26-2.10(m, 10H), 1.43(t, 3H). MS(FAB): 329(M+1).
11	1-adamantyl	H	CH ₂ OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.24(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.08(brs, 1H), 7.56(dd, 1H), 4.58(s, 2H), 3.34(s, 3H), 2.07-2.12(m, 3H), 1.94-1.98(m, 6H), 1.71-1.81(m, 6H). MS(FAB): 353(M+1).
12	tBu	H	OH	—	NMR(DMSO-d ₆): 9.75(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.31(d, 1H), 6.89(dd, 1H), 1.29(s, 9H). MS(FAB): 247(M+1).
13	tBu	H	OCH ₂ CO ₂ Et	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.29(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 4.88(s, 2H), 4.19(q, 2H), 1.36(s, 9H), 1.23(t, 3H). MS(FAB): 333(M+1).
14	tBu	H	CO ₂ H	—	NMR(DMSO-d ₆): 8.59(s, 1H), 8.05-8.09(m, 2H), 8.03(d, 1H), 3.25-3.45(br). MS(FAB): 275(M+1).
15	tBu	H	NHCO ₂ -tBu	—	NMR(CDCl ₃): 7.89(br s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.26(dd, 1H), 6.60-6.75(br), 1.53(s, 9H), 1.37(s, 9H). MS(FAB): 346(M+1).
16	tBu	H	NH ₂	2HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.37(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.76(s, 1H), 7.27(d, 1H), 1.38(s, 9H). MS(FAB): 246(M+1).
17	tBu	H	NHCH ₂ CO ₂ Et	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.19(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.20(d, 1H), 6.88(dd, 1H), 4.14(q, 2H), 3.98(s, 2H), 1.35(s, 9H), 1.21(t, 3H). MS(FAB): 332(M+1).
18	tBu	H	NH(CH ₂) ₂ OH	2HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.39(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.03(dd, 1H), 3.61(t, 2H), 3.18(t, 2H), 1.39(s, 9H). MS(FAB): 290(M+1).

【0045】

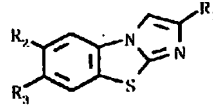
【表 4】



EX	R ₁	R ₂	R ₃	salt	DATA
19	tBu	H	N(Me)CO ₂ -tBu	—	NMR(CDCl ₃): 7.55(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.28(dd, 1H), 3.29(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.38(s, 9H). MS(FAB): 360(M+1).
20	tBu	NH ₂	CH ₂ OH	—	NMR(CD ₃ OD): 7.46(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.98(s, 1H), 4.53(s, 2H), 1.24(s, 9H). MS(FAB): 276(M+1).
21	tBu	NH ₂	CH ₂ OMe	2HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.33(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.34(s, 3H), 1.38(s, 9H). MS(FAB): 290(M+1).
22	tBu	H	OCH ₂ CO ₂ H	—	NMR(DMSO-d ₆): 12.80-13.25(br, 1H), 7.82(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.09(dd, 1H), 4.74(s, 2H), 1.30(s, 9H). MS(FAB): 305(M+1).
23	tBu	H	NHCH ₂ CO ₂ H	—	NMR(DMSO-d ₆): 7.83(s, 1H), 7.66(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.76(dd, 1H), 3.86(s, 2H), 3.33(br), 1.29(s, 9H). MS(FAB): 304(M+1).
24	chex	H	CO ₂ H	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.56(s, 1H), 7.97-8.08(m, 3H), 2.61(m, 1H), 2.00-2.05(m, 2H), 1.67-1.79(m, 3H), 1.20-1.46(m, 5H). MS(FAB): 301(M+1).
25	tBu	H	O(CH ₂) ₂ OH	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.29(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 4.07(t, 2H), 3.75(t, 2H), 1.36(s, 9H). MS(FAB): 291(M+1).
26	tBu	H	CH ₂ OH	—	NMR(CDCl ₃): 7.61(s, 1H), 7.28-7.38(m, 3H), 4.74(s, 2H), 1.36(s, 9H). MS(FAB): 261(M+1).
27	chex	H	CH ₂ OH	HCl	NMR(CDCl ₃): 8.21(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.53(d, 1H), 4.62(s, 2H), 2.67(m, 1H), 2.02-2.05(m, 2H), 1.67-1.82(m, 3H), 1.21-1.45(m, 5H). MS(FAB): 287(M+1).

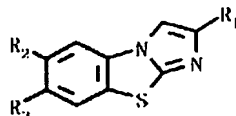
【0046】

【表 5】



EX	R ₁	R ₂	R ₃	salt	DATA
28	tBu	H	O(CH ₂) ₂ OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.31(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 4.16-7.20(m, 2H), 3.68-3.72(m, 2H), 3.33(s, 3H), 1.37(s, 9H). MS(FAB): 305(M+1)
29	tBu	H	CH ₂ OMe	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 7.65(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.37(dd, 1H), 4.53(s, 2H), 3.42(s, 3H), 1.38(s, 9H). MS(FAB): 275(M+1)
30	cHex	H	CH ₂ OMe	HCl	NMR(CDCl ₃): 8.28(s, 1H), 8.09(m, 2H), 7.56(d, 1H), 4.54(s, 2H), 3.34(s, 3H), 2.74(m, 1H), 2.03-2.07(m, 2H), 1.66-1.82(m, 3H), 1.20-1.50(m, 5H). MS(FAB): 301(M+1)
31	tBu	H	NHMe	2HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.40(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.03(d, 1H), 2.78(s, 3H), 1.38(s, 9H). MS(FAB): 260(M+1)
32	cHex	NHCO ₂ - tBu	CH ₂ OH	-	NMR(CDCl ₃): 8.35(s, 1H), 8.20(br s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.99(brs, 1H), 4.63(brs, 2H), 2.68(br, 1H), 1.10-2.20(m, 10H), 1.57(s, 9H). MS(FAB): 402(M+1)
33	cHex	NH ₂	CH ₂ OMe	2HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.37(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.41(s, 1H), 4.46(s, 2H), 3.35(s, 3H), 2.75-2.87(m, 1H), 2.00-2.12(m, 2H), 1.75-1.84(m, 2H), 1.66-1.75(m, 1H), 1.32-1.55(m, 4H), 1.16-1.32(m, 1H). MS(FAB): 316(M+1)
34	cHex	NH ₂	CH ₂ OEt	HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.29(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.47(s, 2H), 3.54(q, 2H), 2.72-2.83(m, 1H), 2.00-2.09(m, 2H), 1.75-1.83(m, 2H), 1.65-1.75(m, 1H), 1.32-1.55(m, 4H), 1.16-1.32(m, 1H), 1.19(t, 3H). MS(FAB): 330(M+1)
35	sBu	NHCO ₂ - tBu	CH ₂ OH	-	NMR(CDCl ₃): 8.34(br s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.85(s, 1H), 4.57(s, 2H), 2.55(d, 2H), 1.94-2.08(m, 1H), 0.98(d, 6H). MS(FAB): 376(M+1)
36	sBu	NH ₂	CH ₂ OMe	2HCl	NMR(DMSO-d ₆): 8.25(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.42(s, 2H), 3.33(s, 3H), 2.61(d, 2H), 1.90-2.10(m, 1H), 0.95(d, 6H). MS(FAB): 290(M+1)

【0047】 次の表 6 に前記した実施例化合物のほか * を用いて合成できる。
 に、本発明化合物の代表的な化合物を示す。これらの化 30 【0048】
 合物は、前記の製造法及び実施例中に記載した合成方 【表 6】
 法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法 *



No.	R ₁	R ₂	R ₃
1	tBu	(CH ₂) ₂ OH	NH ₂
2	tBu	(CH ₂) ₃ OH	NH ₂
3	tBu	(CH ₂) ₂ OMe	NH ₂
4	tBu	(CH ₂) ₃ OMe	NH ₂
5	tBu	CH ₂ O(CH ₂) ₂ OH	NH ₂
6	tBu	CH ₂ O(CH ₂) ₃ OH	NH ₂
7	tBu	CH ₂ OMe	NH(CH ₂) ₂ OH
8	CH ₂ cPr	CH ₂ OMe	NH ₂
9	CH ₂ cBu	CH ₂ OMe	NH ₂
10	CH ₂ cPen	CH ₂ OMe	NH ₂
11	CH ₂ tBu	CH ₂ OMe	NH ₂
12	cPen	CH ₂ OMe	NH ₂
13	cHep	CH ₂ OMe	NH ₂
14	cHex	CH ₂ OMe	NH(CH ₂) ₂ OH
15	sBu	CH ₂ OMe	NH(CH ₂) ₂ OH
16	cPen	CH ₂ OMe	NH(CH ₂) ₂ OH
17	cHex	(CH ₂) ₂ OMe	NH ₂
18	sBu	(CH ₂) ₂ OMe	NH ₂
19	cPen	(CH ₂) ₂ OMe	NH ₂
20	tBu	NH ₂	CH ₂ OMe
21	sBu	NH ₂	CH ₂ OMe
22	cHex	NH ₂	CH ₂ OMe
23	cPen	NH ₂	CH ₂ OMe

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 31/425

識別記号

A A M

A E D

F I

A 6 1 K 31/425

A A M

A E D

(72) 発明者 田邊 一仁

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 岡田 正路

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

* (72) 発明者 天田 陽子

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 坂本 修一

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

*